



(11)Publication number:

63-107929

(43) Date of publication of application: 12.05.1988

(51)Int.Cl.

A61K 31/59 A61K 31/59

A61K 31/59

(21)Application number: 62-139932

(71)Applicant: CHUGAI PHARMACEUT CO LTD

The company of the co

(22)Date of filing:

05.06.1987

(72)Inventor: MIYAMOTO KATSUHITO

KUBO TERATO

MURAYAMA EIGOROU

(30)Priority

Priority number: 36112930

Priority date: 05.06.1986

Priority country: JP

(54) DRUG CONTAINING NOVEL VITAMIN D3 DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a remedy for diseases accompanying vitamin D3 metabolism disorder, having strongly modulating action on calcium, by adding a novel vitamin D3 derivative as an active ingredient. CONSTITUTION: A novel 1a-hydroxyvitamin D3 shown by the formula (R is H or OH; A is 1W6C alkyl) containing a substituent group at the 2ß position is pharmaceutically manufactured into the form of oral agent, injection, etc., to give the aimed substance. A dose is $0.01W10\mu g$, preferably $0.1W5\mu g$. Diseases accompanying vitamin D metabolism disorder, to be concrete, are chronic renal insufficiency, hypoparathyroidism, rickets., vitamin D3-resistant rickets, osteomalacia, osteoporosis, etc.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑩日本国特許庁(jp) ⑪特許出願公開

◎ 公 開 特 許 公 報 (A) 昭63 - 107929

Mint Cl.4

證別記号

厅内整理番号

母公開 昭和63年(1988)5月12日

A 61 K 31/59

ADF ABJ AEE

7252-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

新規ビタミンD。誘導体を有効成分とする医薬 の発明の名称

> 糜 昭62-139932 创特

願 昭62(1987)6月5日 @出

國昭61(1986)6月5日國日本(JP)回特願 昭61-129308 医先権主張

@発 明 考

勝 仁

東京都豊島区高田3丁目41番8号 中外製薬株式会社内 東京都豊島区高田3丁目41番8号 中外製薬株式会社内

(72)≩∺ 煚

保 久

東京都豊島区高田3丁昌41番8号 中外製薬株式会社内

金 野

村 山

第 五 郎

①出 願

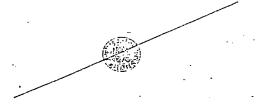
中外 製 薬 株 式 会 社 . 東京都北区浮間 5 丁目 5 番 1 号

1. 発明の名称

/新規ピタミンDa 誘導体を有効成分とする医薬 2. 特許禁求の範囲

1) 一般式

(式中Rは水素原子または水配差を意味し、 Aは炭素数1万至6の直鎖さたは分岐状のアル キル基を登映する)で示されるピタミンDe 麓 事体を有効成分として含有する医薬。



ビタミンDs 誘導体が一般式

(式中Rは水素原子または水配差を意味し、 nは2万至5の整数)である特許請求の範囲第 1 項記器の医薬。

B)、 ビタミンD代館以上を伴う疾患の治療剤 である特許請求の範囲第1項または第2項記載

4) ビタミンD代鑑異常を伴う疾患が、慢性 質不全、副甲状腺機能低下症、クル病、ビタミ シD抵抗性ケル病、骨软化症および骨粗鬆症で ある特許葛求の範囲第3項記載の匿葬。

8. 発明の詳細な説明

産業上の利用分割

本発明は、28位に置採品を育する

ロキシピタミンD® 誘導体を有効成分とする医薬、 具体的にはピタミンD代離異常を伴う疾患、概え ば慢性質不全、副甲状腺機能低下症、クル病、ピ タミンD抵抗性クル病、骨軟化症および骨根最症 等の治療剤に関する。

従来の技術

有効成分とする医薬に関する。。

本発明の一般式(I)で示されるビタミンDa 誘導体は強い生体内カルシウムの調節作用を有し、 ビタミンD的調異常を伴う諸疾悪、具体的には優 性質不全、副甲状腺機能低下症、クル病、ビタミ ンD提抗性クル病、質軟化症および骨粗鬆症等の 治療剤として用いられる。

本発明の一般式(I)で示される化合物は常法に従い例えば経口剤または注射剤の形に製剤化されて批与される。経口批与に好ましい剤型としては、例えば鈍剤、カブセル剤、顆粒剤および液剤等が挙げられる。

本発明の一般式(1)で示される化合物の投与 配は対象疾患および投与方法により若干異なるが、 速常 0.01~10 mg、好きしくに 0.2~5 mg の 範囲である。

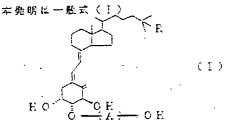
左発明の一般式(1)で示される化合物において、端い生体内カルシウム製節作用を有し、好ましい化合物としては、人が炭素数2万至5のメテレン銀のものである。

変に有用でおることは知られている。

聖明が解決しようとする問題点

本発明者等は、強いカルシウム調節作用を育するビタミンDs 誘導体について研究中に2位、中でも2月位に置換器を育するビタミンDs 誘導体の中に生体内カルシウム調節作用という点では1c, 23ージヒドロニシビタミンDs 誘導体に匹敵する数さを育するものがあることを見い出し、更に検討を加え本発明を完成した。

問題点を解決するための三氏



(式中Rに水栗原子または水配基を意味し、A は炭素数1万至6の直襲または分岐状のアルキル 基を意味する)で示されるビタミンDe 誘導体を

本発明の一般式(1)で示される化合物は新規化合物であり、これらは例えば特願配60-272508号に記載の方法に従って製造される。本発明の一般式(1)で示される化合物の具体例を、その物性値とともに要1に示す。

化合物 No.	化 学 名	牡 佳 低
1	2 & - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 c - ヒドロキシビタミン Da	EtOH UV Amex (nm): 262.5 MS (m/e): 460 (Mf). 442.398, 880, 150
2	2 B - (8 - ヒドロキシブロボキシ) - 1 c - ヒドロキシビタミン Ds	EtOE UV Amen (nm): 263 MS (m/e): 474 (MT), 456, 858; 880, 150
3	28- (4-ヒドロキシー4-メチルペントキシ) -1c-ヒドロキシ ビタミンDo	EtOE UV Amex (nm): 268 MS (m/e): 517 (M; +1), 500, 388, 880, 150, 83, 58
٤ .	2β- (4-ヒドロキシブトキッ) -1α-ヒドロキシビタミンDg	E t O H UV λ m z x (n m) : 2 ε ε . δ MS (m/ε) : 4 8 ε (M [†]), 4 7 β, 4 5 2, 1 5 β
5	1 c. 25-ジヒドロキシー2£-(8-ヒギロキシブロポキシ) ビタミンDe	EtOH UV Amax (nm): 265 MS (m/e): 490 (M ⁺), 472, 454, 56
€	1 c, 25-ジヒドロキシー26- (2-ヒドロキシエトキシ) ビタミ ンDc	E t O E U V λ m ε κ (n m) : 262 MS (m/ε) : 47ε (M [†]), 45ε, 440, 5ε
7	2 A - (5 - ヒドロキシベントキシ) - 1 c - ヒドロキシビタミン Do	EtOH UVλmax(nm):263.5 MS (m/ε):502 (M ⁺), 484, 466. 386

<u> 実験係</u>

本発明の一触式(i)で示される化合物の生体 内カルジウム軍節作用をD欠ラットに対する効果。 により確認した。実験方法、結果を以下に述べる。 軽乳直後のスプラータ ドーレイ (Spr aquie Dawley) 系雌性ラット(体重も 5~50g) をダイニット11と脱イオン水で8: 進間白熱好下飼育した。本発明化合物および対照 として用いた1α。25 ージヒドロキシビタミン Ds (10c 25 - (OE) 2 - Ds) #= 5/ "ールに溶解し、こなを酢脈内投与した。各核体を 投与後24時間絶食し、心臓より摂血した。 採血 した血液から血漿を分離し、このカルシウムと無 使リンゼモれぞれOCPC住 [人血、』、C!! n. Path., <u>45</u>, 290 (1966) ** UE: och em. j. <u>85</u>. 708 (1887) 〕にて測定した。その結果を次要2に示す。なお 農中の化台物No. は前記芸士の化台物No. に 対応している。(以下に示す去においても同じで おる)

C.

-				
	有命	重点量	歯類中の カルシウム モノは	「ロノエースで選選」
	77 - 77 - 77 - 77 - 77 - 77 - 77 - 77	0.5 in 1 / kg	4.795 ±0.207	9.403 :+1.517
	化合物	R.25/28/0,5m1/ltm	626.0± 818.2 *****	8.533 ± 0,687
	Ho. J	12.5 P. R/0,5m1/tig	155.0± 850.8 %%%	R.503 ±1.387
	[a, 25-	1.25 // g/0.5m1/trg	5.463 ±0.290	77.581 ±0.477
	03	2.5 // R/0.5ml/lig	¥% ※※	9.08.1. 930.6
	***	** ** ** ** ** ** ** ** ** ** ** ** **		

前記!)と同じ動物種を用い、同様に飼 育したラットを用い、本発明の化合物および対 照として用いた1c-ヒドロキシピタミンDo (1c-OH-Ds), 25-EFF+>ビタ ξνDe (25-OH-De) ** ## ## ## 2 5-(OE)2-Ds は中鉄脂肪配のトリグリ セライド(MICIT)に溶解しる日間延続経口板 与した。各核体の最終投与後24時間絶会し、 心風より袋血した。袋血した血液中のカルシウ ムおよび無機リンの測定法は前記1)の集合と 同じ方法である。結果を裏S乃至5に示す。

•		
	-	

65	
- X	

	化合物	推合推	<u>毎期中の</u> カポンタス "s/d!	開発する
•	MCT MCT	1 m 1 / kg	4.283 ±0.235	7.488 ±0.933
	(C-0-1) No. 1	8.25/18/ml/ ha	3.552 ± 0.912	8.713 ±1.648
	ILOTA No. 2	B.25/LR/™1/ hm	8.093 元 0.648	7.040 ±0.595
	1α-011 -D3	6.25/18/ml/ km	4.798 ±0.582	7.77R ±0.682
	25 -011- D3	6.25/28/m1/ kg	· 多数数数 5.682 ±0.364	※※ 9.115 ±0.6(7
	X: X		※※はP<0.01 ※はP<0.05	·

+1.07

8. IO

 ± 0.23

4.79

1 m 1 /kg

u v i e – Je MCT

音響 観響 ラン

1 p / %

価値中の カルツウム

垩

迚 ≘

化台物

+1.13

7.70

第 15 日

9.6

8.25//8/ml/ kg

ROW IN.S 1 a - 0 H -Da

69.1÷

9.47

米米米 第2013年

5.3

R.25 // R/m1/ kg.

±1.21

8.75

¥. 1.0.5.% ¥.

5.28

6.25// g/m1/ kg

1 a, 25-(UII

※※は下く0.01 ※※※はじ<0.05 WATE CO. OOL

化合物	(1) (1) (1) (1) (1) (1) (1) (1) (1) (1)	- 血質中の カルシウム・4/41	自製子の 第章ラン 1/01
⇒× ⊱¤ – ル MCT	- 1 m 1 / tre	4.91 ±0.28	7.71 ±1.32
化合物 16.4	R.25/cr/ml/ tr	5.83 ±0.76	8.27 ±0,59
化合物 10.7	8.25 // R/m1/ km	5.35 ±0.12	8.24 ±0.44
ια-011- 03	6.25//R/ml/ hr	5.45 ±0.27	8.32 ±0.58

製剤例

a) C. D. O (日清製油社製、甲鎖脂肪酸のドリグリセライド) 6 0 0 5 に第1表に示す本発明の化合物の各大を1、0 転溶解し、安定化剤としてソルビン酸 3 0 転を加えて常法に従ってゼラテン皮膜軟 カブセル製造機により1カブセル当り本発明の化合物の各大を 0、1 4 5 合有する飲まプセル剤を製造した。

b) 本発明の化合物の各々を10 ままたは50まを用いる点以外は上記を)と同様にして、 本発明の化合物の各々を1カブセル当たり1 以 Sまたは5 以 S 含有する数カブセル剤を製造した。

出關人 . 中外製薬株式会社